

Association between mast cell chymase genotype and atopic eczema : comparison between patients with atopic eczema alone and those with atopic eczema and atopic respiratory disease

著者	田中 敬子
発行年	1999-11-24
その他の言語のタイトル	肥満細胞カイメースの遺伝子型とアトピー性皮膚炎の関連 : 気道アトピー合併例と非合併例の比較 ヒマン サイボウ カイメース ノ イデンシガタ ト アトピーセイ ヒフエン ノ カンレン : キドウ ア トピー ガッペイレイト ヒガッペイレイ ノ ヒカ ク
URL	http://hdl.handle.net/10422/2618

氏名・(本籍)	田中敬子(京都府)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士(論)第259号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成11年11月24日
学位論文題目	Association between mast cell chymase genotype and atopic eczema : comparison between patients with atopic eczema alone and those with atopic eczema and atopic respiratory disease (肥満細胞カイメースの遺伝子型とアトピー性皮膚炎の関連：気道アトピー合併例と非合併例の比較)
審査委員	主査 教授 大久保 岩 男 副査 教授 小笠原 一 誠 副査 教授 上 原 正 己

論文内容の要旨

【目 的】

アトピー性皮膚炎(AE)患者の家系にはしばしば喘息やアレルギー性鼻炎などの気道アトピーの合併が認められる。しかし、アトピー性疾患の家系調査では、AEと気道アトピーの遺伝的素因が同一であるとする報告と、異なるとする報告がある。気道アトピーの候補遺伝子としては、高親和性IgE受容体 β 鎖、インターロイキン4およびT細胞受容体 α 鎖などが挙げられているが、これらの候補遺伝子とAEとの関連については一定した見解が得られていないため、AEと気道アトピーの遺伝的背景が同一であるか否かは未だ不明である。

近年、肥満細胞中の蛋白分解酵素の1つであるカイメースのDNA多型が、AEとは関連があるが、気道アトピーとは関連しないことが報告された。今回の目的は、気道アトピーを合併するAE患者と気道アトピー非合併のAE患者において、肥満細胞カイメースのDNA多型を調べ、AE患者の遺伝的背景が一様であるか否かを検討することである。

【方 法】

典型的なアトピー性皮膚炎患者169例(男性97例、女性72例)を対象に選んだ。年齢は12歳～39歳(平均24歳)であった。患者本人、およびその家族における気道アトピー(喘息とアレルギー性鼻炎)の病歴を詳しく聴取し、気道アトピー歴によって患者を次の3群に分類した。

- 1) 気道アトピー合併AE群：患者本人に気道アトピーの病歴がある患者(60例)
- 2) 気道アトピー家族歴陽性AE群：気道アトピーの病歴が患者本人にはないが、家族に認められる患者(22例)
- 3) 気道アトピー素因非保有AE(pure AE)群：気道アトピーの病歴が患者本人にも家族にも認められない患者(87例)

なお、コントロールとして、本人と家族にAEおよび気道アトピーを認めないもの100例(男性46例、女性54例)を選んだ。年齢は14歳～38歳(平均26歳)であった。

患者およびコントロールの末梢血からゲノムDNAを抽出し、ポリメラーゼ連鎖反応により肥満細胞カイメース遺伝子を増幅した。さらに、増幅したDNAを制限酵素BstXIで処理し、アガロースゲル電気泳動により制限酵素断片長多型を検出した。2つの対立遺伝子の両方がBstXIによる切断部位を持たないものをAA、両方とも切断部位を持つものをBB、ヘテロ型をABとして、遺伝子型を決定した。

【結 果】

コントロールにおける肥満細胞カイメースの遺伝子型の分布はハーディ・ワインベルグの法則に合致した。

今回のアトピー性皮膚炎患者全体と肥満細胞カイメースの遺伝子型の間には、有意な関連は認められなかった。しかし、本人および家族に気道アトピー歴がなく血清総 IgE 値が500IU/ml以下の AE 患者は、コントロールに比べて BB の遺伝子型を多く示し、肥満細胞カイメースの遺伝子型との間に有意な関連が認められた。これらの患者と、喘息を合併し血清総 IgE 値が2000IU/ml以上の AE 患者の間でも、肥満細胞カイメースの遺伝子型の分布に有意な差が認められた。しかし、アレルギー性鼻炎を合併する患者とでは、差は認められなかった。

【考 察】

肥満細胞カイメースの DNA 多型は、アトピー性皮膚炎患者全体との間に有意な関連を示すことが報告されているが、今回の研究ではこの関連を証明することはできなかった。この理由としては、アトピー性皮膚炎患者における気道アトピー合併率や血清総 IgE 値が、これまでの報告と今回では異なっていた可能性が考えられる。

今回の肥満細胞カイメースの遺伝子型の分布には、喘息を合併し血清総 IgE 値の上昇を示す AE 患者と、気道アトピー歴を欠き血清総 IgE 値の上昇を示さない患者との間で有意な差が認められた。したがって、AE の遺伝的背景は喘息とは同一ではない可能性が高い。一方、アレルギー性鼻炎を合併し血清総 IgE 値の上昇を示す AE 患者と、気道アトピー歴を欠き血清総 IgE 値の上昇を示さない AE 患者との間には差は認められなかったことより、喘息とアレルギー性鼻炎の遺伝的背景も同一ではない可能性がある。

AE 患者は気道アトピーの既往歴や家族歴によって、IgE の産生能、末梢血好酸球数、皮膚病変部の肥満細胞の分布などに差があることが知られている。今回のわれわれの結果は、AE 患者が遺伝的に一様なグループに属するのではなく、気道アトピーの合併の有無により、少なくとも2つのサブグループに分けられることを示唆している。

【結 論】

気道アトピー歴を欠き血清総 IgE 値の上昇を示さない AE 患者の遺伝的背景は、喘息を合併し高い IgE 産生能を示す AE 患者とは異なっている。したがって、AE 患者の遺伝的背景は一様でない。

論文審査の結果の要旨

本研究は、アトピー性皮膚炎 (AE) 患者を気道アトピー合併群、気道アトピー家族歴陽性群、および気道アトピー素因非保有群 (pure AE) に分けて、AE の候補遺伝子である肥満細胞カイメースの DNA 多型を PCR-RFLP 法を用いて調べ、AE 患者の遺伝的背景が一様であるか否かを検討したものである。得られた結果は以下の如くである。

- 1) “pure” AE 患者群 (IgE<500IU/ml) と肥満細胞カイメースの DNA 多型には関連があった。
- 2) 遺伝子型の頻度は “pure” AE 患者群と喘息合併 AE 患者群 (IgE>200IU/ml) の間に有意差があった。

以上の結果から、AE と喘息の遺伝的背景は異なる可能性があると考えられた。

本研究はアトピー性皮膚炎患者の遺伝的背景が一様ではなく、気道アトピー合併の有無によりサブグループに分けられる可能性を示した点で重要であり、博士 (医学) 授与に値するものと認められる。

なお、本学位授与申請者は、平成11年11月19日実施の論文内容とをこれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。